

Aus der Universitätskinderklinik Berlin

(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. L. B a l l o w i t z

(kommissarischer ärztlicher Direktor)

DAS VERHALTEN DES FREIEN GLYCERINS IM PLASMA
NACH INTRAVENÖSER GLUCAGONINJEKTION BEI
STOFFWECHSELGESUNDEN, ADIPÖSEN UND
DIABETISCHEN KINDERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Petra Wohlgemuth

aus Würzburg

1972

Aus der Universitätskinderklinik Berlin

(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr.med.L. B a l l o w i t z
(kommissarischer ärztlicher Direktor)

=====

DAS VERHALTEN DES FREIEN GLYCERINS IM
PLASMA NACH INTRAVENÖSER GLUCAGONINJEKTION
BEI STOFFWECHSELGESUNDEN, ADIPÖSEN UND
DIABETISCHEN KINDERN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Petra Wohlgemuth
aus Würzburg

Referent: Priv.Doz.Dr.med.B. W e b e r

Korreferent: Professor Dr.med.H. S c h l e u s n e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.11.1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL und METHODEN	4
III. ERGEBNISSE	6
1. Blutzuckerwerte	6
2. Freies Glycerin im Plasma	7
IV. DISKUSSION	13
1. Initialer Konzentrationsanstieg des freien Glycerins im Plasma	13
2. Konzentrationsabfall des freien Glycerins im Plasma	15
3. Sekundärer Wiederanstieg des freien Glycerins im Plasma	18
V. ZUSAMMENFASSUNG	20
VI. ANHANG (Tabellen)	21
VII. SCHRIFTTUM	30



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Glucagon beeinflusst sowohl den Kohlehydrat-, als auch den Fett- und Eiweißstoffwechsel. Es fördert die Glykogenolyse in der Leber (10,16) - vergleichsweise in stärkerem Maße als die Katecholamine (19) - und im Fettgewebe (49). Glucagon steigert die Gluconeogenese (25,51,61) und die Glucoseaufnahme bzw.-verwertung in der Peripherie (26,73). Es stimuliert die Lipolyse (7,30,45,47,62,68,75,77,81), die Insulinsekretion (3,17,38,42,60,72,76,78) und bei Kindern die Ausschüttung von Wachstumshormon (79). Auf den Proteinstoffwechsel hat es einen katabolen Effekt (52,59). MURTAGH beobachtete u.a. eine positiv inotrope Wirkung auf den Herzmuskel (53).

Die lipolytische Wirkung des Glucagons, d.h. die hydrolytische Spaltung der Triglyceride vor allem des Fettgewebes in freie Fettsäuren und Glycerin, soll auf der Aktivierung eines phosphorylaseähnlichen Lipasesystems im Fettgewebe beruhen (49). Man konnte eine hormonsensitive Triglyceridlipase von einer Mono - (Di) Glyceridlipase sowie von der Lipoproteinlipase trennen (71,74) und wahrscheinlich machen, daß dieses hormonempfindliche Lipasesystem den geschwindigkeitsbestimmenden Faktor in der Lipolyse darstellt. Die Aktivierung dieser Fettgewebslipase soll über eine Aktivitätssteigerung des Ferments Adenylcyclase in der Zellmembran und eine davon abhängige vermehrte Bildung von zyklischem 3',5' - Adenosinmonophosphat (AMP) aus ATP verlaufen. Die inaktive Lipaseform wird durch dieses Nukleotid in eine aktive Form überführt (58). Außer Glucagon fördern vor allem die Katecholamine die Aktivierung der Fettgewebslipase (49). Aber auch anderen Substanzen, u.a. ACTH und STH werden lipolytische Aktivitäten zugeschrieben, deren Angriffspunkt z.T. noch nicht geklärt ist.

In vivo Untersuchungen ergaben nach Glucagoninjektion einen kurzfristigen Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) im Blut, der von einem weitaus stärkeren Abfall gefolgt war (66,77,81). Für den Konzentrationsabfall der FFS ist neben dem Insulinanstieg auch der Blutzuckeranstieg nach Glucagoninjektion und eine von beiden bewirkte erhöhte Reveresterung der FFS als Ursache diskutiert worden (56,69). Es stellt sich nun die Frage, ob die Erhöhung der Rückveresterungsrate allein oder zusätzlich ein direkter antilipolytischer Insulineffekt dafür verantwortlich ist.

Zur Klärung dieser Fragen wurden Glycerinkonzentrationsmessungen unter ähnlichen Bedingungen vorgenommen, da das bei der Hydrolyse freigesetzte Glycerin im Fettgewebe selbst nicht reutilisiert werden kann (65). Wie WIELAND und Mitarb.(83) bei der Ratte nachgewiesen haben, fehlt dem Fettgewebe eine α -Glycerokinase, welche den initialen Schritt in der Verstoffwechselung des freien Glycerins, die Phosphorylierung zu α -Glycerophosphat, katalysiert. Das Ferment wurde zunächst nur in Leber und Niere (83), inzwischen auch in der Darmschleimhaut gefunden (15,29)⁺). Das im Fettgewebe nicht verwertbare Glycerin - wenn die Verhältnisse bei der Ratte auf den Menschen übertragbar sind - wird ins Blut abgegeben und vorwiegend von der Leber extrahiert (6). Dort wird es phosphoryliert und hauptsächlich in den Kohlehydratstoffwechsel eingeschleust. Es kann entweder in Glucose bzw. Glykogen umgewandelt oder zu CO_2 abgebaut werden. Außerdem kann Glycerin nach Phosphorylierung in Leber und Niere zum Aufbau von Triglyceriden verwendet werden.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß das freie Glycerin im Plasma (FGlyc) vorwiegend aus dem Fettgewebe stammt (6,12) und daß es von dort nahezu vollständig in die Blutbahn ab-

⁺) Bei Mäusen wurde allerdings auch im Fettgewebe kürzlich eine Glycerokinase nachgewiesen (40).

gegeben wird, erscheint es als Indikator für die Lipolyse-
rate geeigneter als die freien Fettsäuren, die im Fettge-
webe selbst wieder reverestert werden können.

Eine Einschränkung dieser Indikatorfunktion ist dadurch
gegeben, daß Konzentrationsänderungen des Plasmaglycerin-
spiegels nicht allein durch Stimulierung bzw. Hemmung der
Lipolyse, sondern auch durch Änderungen der Eliminations-
rate bedingt sein können.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten des freien
Glycerins im Plasma (FGlyc) nach intravenöser Injektion
von 1 mg Glucagon bei stoffwechselgesunden, adipösen und
diabetischen Kindern untersucht, in der Vorstellung, daß
unterschiedliche Stoffwechselsituationen, insbesondere Un-
terschiede der Blutzucker- und Insulinkonzentrationen, den
Ablauf der Glucagon-induzierten Lipolyse in differenter
Weise zu beeinflussen vermögen.

II. MATERIAL und METHODEN

10 stoffwechselgesunde, 10 adipöse und 7 diabetische Kinder wurden untersucht (Tab.1 - s.Anhang). Das Alter der stoffwechselgesunden wie auch der diabetischen Kinder lag zwischen 4 und 13 Jahren. Die adipösen Kinder waren 7 bis 13 Jahre alt. Zur letztgenannten Gruppe wurden Kinder gerechnet, deren Gewicht + 20%, bezogen auf die statistischen Mittelwerte der jeweiligen Individualgrößen (32) überschritt. Die Gruppe der diabetischen Kinder wurde für manche Darstellungen aufgeschlüsselt nach der Behandlungsdauer mit Insulin: 1) länger als 2 Jahre, 2) wenige Wochen, 3) noch unbehandelt.

Alle Untersuchungen fanden morgens unter Grundumsatzbedingungen nach mindestens 12 - 14-stündiger Nahrungskarenz statt. Die diabetischen Kinder erhielten am Abend vorher ihre letzte Insulininjektion.

Bei allen Kindern wurde 20 min nach Einlegen einer Plastikkanüle (Braunüle®) in eine Unterarmvene 1 mg Glucagon ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes injiziert. Vor und nach Gabe der Testsubstanz wurde zu festgesetzten Zeiten (-20, 0, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 min nach Glucagon) Blut in heparinisierte Röhrchen entnommen. Nach vorsichtigem Umschütteln und Entnahme von 2 x 0,1 ml dieses heparinisierten Blutes für die Blutzuckerbestimmungen wurden die Röhrchen sofort gekühlt und in der Kälte zentrifugiert. Die Konzentrationsbestimmungen des freien Glycerins im so gewonnenen Plasma wurden in den meisten Fällen am Tag der Entnahme vorgenommen. Plasmen, die nicht sofort untersucht werden konnten, wurden bei -20°C eingefroren und bei Kühlschranktemperatur (+4°C) wieder aufgetaut.

Als Testsubstanz wurde bei orientierenden Untersuchungen das Glucagon der Firma Lilly, für alle in dieser Arbeit aus-

gewerteten Versuche jedoch das Glucagon der Firma Novo verwendet. Es hatte sich im Verlauf der Voruntersuchungen herausgestellt, daß das Lösungsmittel des erstgenannten Präparates Glycerin enthält und die in der Frühphase gemessenen Konzentrationen des endogene Glycerins beeinflußt.

Die Testsubstanz wurde rasch intravenös injiziert. Bei einigen Kindern traten kurz nach der Injektion wenige Minuten anhaltende Leibschmerzen und Übelkeit auf, die jedoch nicht zu einer Unterbrechung der Untersuchung zwangen. Diese Erscheinung ist vermutlich als stressbedingte vegetative Reaktion anzusprechen.

Das freie Glycerin im Plasma wurde mit der Methode nach EGGSTEIN und KREUTZ (20) gemessen. Die Blutzuckerkonzentrationen wurden reduktometrisch nach der Ferricyanid-Methode von HOFFMAN (33), adaptiert an den Technicon Auto-Analyzer im Kliniklabor bestimmt.

Für die statistische Auswertung wurden die Mittelwerte für die verschiedenen Gruppen und die einfache Standardabweichung der Einzelwerte berechnet. Die Unterschiedssignifikanz wurde nach der Methode von STUDENT bestimmt.

III. ERGEBNISSE

1. Blutzuckerwerte:

Nach der Glucagoninjektion kommt es bei allen drei Gruppen (Kontrollpersonen, Adipösen und Diabetikern) zu einem Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen (Abb.1, Tabellen 5,6 und 7). Bei den stoffwechselgesunden und den adipösen Kindern erreichen die Blutzuckerwerte nach 20 min ihr Maximum und fallen danach ab. Nach 60 min ist der Nüchternwert wieder erreicht.

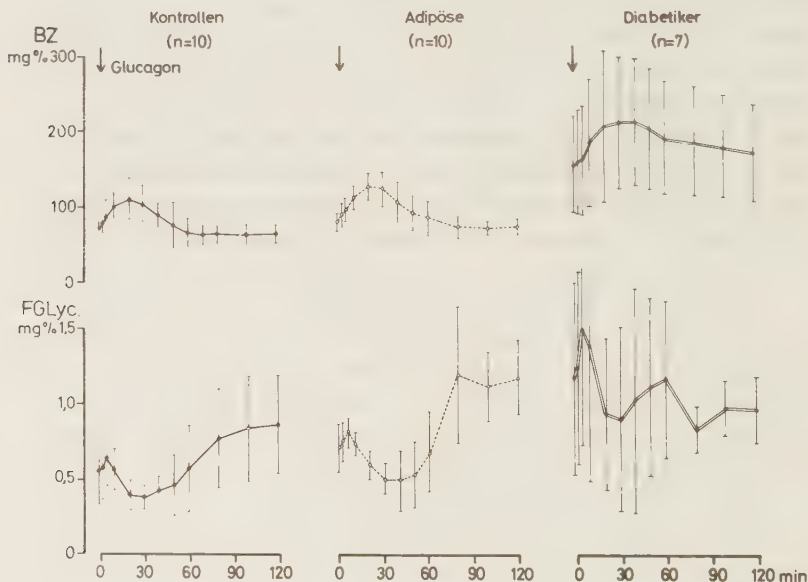


Abb.1: Verhalten von Blutzucker (BZ) und freiem Glycerin (FGlyc) im Plasma nach i.v.Glucagoninjektion (1 mg) bei stoffwechselgesunden, adipösen und diabetischen Kindern.

Wie man aus Abb.1 und Tab.6 ersieht, liegen die Blutzuckerkonzentrationen der adipösen Kinder geringfügig, aber nicht statistisch signifikant, höher als die der stoffwechselgesunden Kinder. Die Diabetiker dagegen weisen signifikant höhere Zuckerwerte auf als die stoffwechselgesunden Probanden ($p < 0,02$ bis $< 0,001$; siehe Tabelle 7). Der höchste Wert wird bei den Diabetikern später als bei den Gesunden, nach 30 min, beobachtet. Auch der Abfall des Blutzuckers setzt später ein als bei den erstgenannten Gruppen. Nach 60 min ist der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

2. Freies Glycerin im Plasma:

Die Konzentration des freien Glycerins (FGlyc) im Plasma steigt nach Gabe der Testsubstanz bei den stoffwechselgesunden Kindern (K) zunächst deutlich, aber nicht statistisch signifikant ($p < 0,4$) an. Der Maximalwert wird im Mittel nach 5 min erreicht (Abb.1, Tab.2). Es folgt ein Abfall des FGlyc bis zu einem Konzentrationsminimum bei 30 min. Der Minimalwert unterscheidet sich signifikant sowohl vom Maximalwert ($p < 0,001$) als auch vom Nüchternwert dieser Gruppe ($p < 0,05$). In der 2.Hälfte der ersten Stunde nimmt das freie Glycerin im Plasma wieder zu und erreicht nach 60 min die Ausgangskonzentration. In der zweiten Stunde übersteigt das FGlyc den Nüchternwert erheblich. Der 120 min-Wert liegt deutlich höher ($p < 0,05$).

Prozentual steigen die Plasmawerte in der ersten Phase der Tests auf 121% an, fallen dann auf 73% ab und zeigen in der 3.Phase einen Wiederanstieg auf 157%, jeweils bezogen auf den Nüchternwert von 100%. In Abb.2 (s.Seite 8) sind die Konzentrationsverläufe während der 1.Stunde für alle drei Gruppen sowohl in absoluten Werten, als auch prozentual vergleichend, aufgetragen.

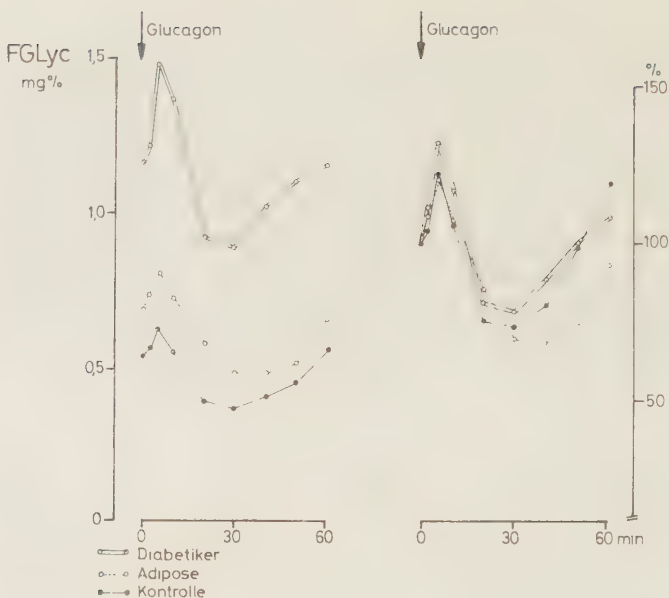


Abb.2: Reaktion des freien Glycerins (FGlyc) im Plasma nach i.v.Glucagoninjektion bei stoffwechselgesunden, adipösen und diabetischen Kindern; linke Hälfte: absolute Werte, rechte Hälfte: prozentuale Abweichungen vom Nüchternwert.

Die Kurve der adipösen Kinder (A) verläuft derjenigen der Kontrollpersonen parallel (Abb.1,2). Die Konzentration des freien Glycerins nimmt nach Glucagongabe um 20% (K = 21%) zu. Das Maximum liegt ebenfalls bei 5 min, unterscheidet sich aber bei der großen Streuung der Einzelwerte statistisch nicht sicher vom Nüchternwert ($p < 0,1$). Der Abfall beträgt 32% (K = 27%) und erscheint gegenüber dem Befund bei den stoffwechselgesunden Kindern leicht verzögert. Das Konzentrationsminimum liegt zwischen 30 und 40 min ($\bar{x} = 30$ min) und ist vom Nüchternwert ($p < 0,005$) und vom Maximalwert ($p < 0,001$) eindeutig verschieden. Der Ausgangswert

wird nach 60 min erreicht. Danach steigen die Glycerinkonzentrationen sehr rasch an und erreichen bereits 20 min später ein Maximum von 170% des Ausgangswertes. Ein weiterer Konzentrationsanstieg wird nicht beobachtet (120 min: 168% ($K = 157\%$)) ($0 - 120 \text{ min: } p < 0,001$). Wie aus der Abb.2 ersichtlich ist, liegen die Glycerinwerte im ganzen höher als bei der Kontrollgruppe. Statistisch gesicherte Unterschiede zu dieser finden sich nur bei den Werten 2 - 30 min und 80 - 120 min nach der Glucagoninjektion (Tab.3 - siehe Anhang).

Die diabetischen Kinder (D) weisen insgesamt signifikant höhere Glycerinkonzentrationen auf als die stoffwechselgesunden Probanden (Abb.2 und 1, Tab.4). Trägt man die Abweichungen vom Nüchternwert prozentual auf (Abb.2, rechte Hälfte), so entspricht der Kurvenverlauf in der 1. Stunde in etwa dem der anderen beiden Gruppen. Das Konzentrationsmaximum liegt bei 5 min, das Minimum bei 30 min. Beide unterscheiden sich nicht signifikant vom Nüchternwert, bedingt durch die größere Streuung bei der geringeren Probandenzahl ($n=7$) dieser Gruppe. Die Konzentration des FGlyc steigt bei Diabetikern höher an als bei den anderen beiden Gruppen und zwar um 32% des Ausgangswertes ($K = 21\%$). Unterteilt man die Gruppe der diabetischen Kinder nach der Dauer der Insulinbehandlung (Abb.3, s.Seite 10), so wird klar, daß der höhere Anstieg durch die unbehandelten Diabetiker verursacht wird. Er beträgt bei den letzteren 60%, bei den behandelten diabetischen Gruppen dagegen, wie auch bei den stoffwechselgesunden und adipösen Kindern 20 bzw. 22%. Zur Verdeutlichung dieses Sachverhaltes wurden in Abb. 4, s.Seite 11) Konzentrationsanstieg und -abfall des Glycerins sämtlicher Gruppen schematisch dargestellt. Der Anstieg bezieht sich auf die FGlyc - Nüchternkonzentration (Zeit 0 = 100%); die abfallenden Linien geben die Differenz zwischen Maximal- und Minimalwert wieder. (Maximum = 100%). Bei den stoffwechselgesunden Kindern

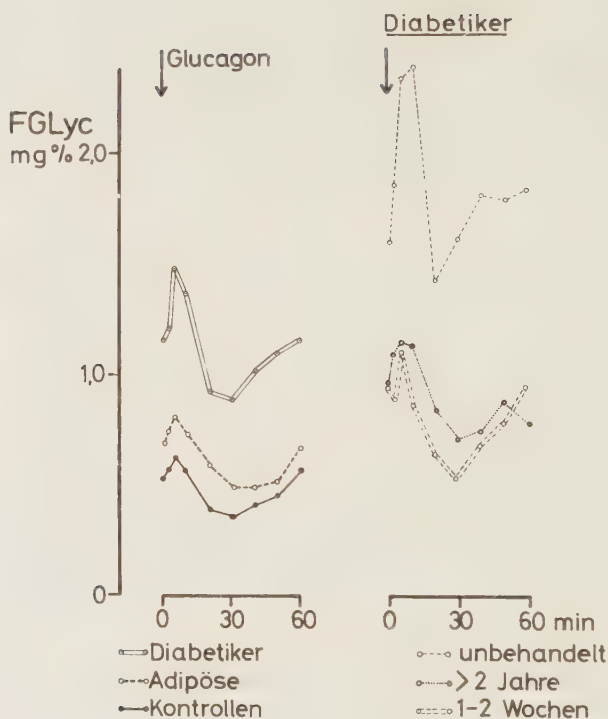


Abb.3: Verhalten des freien Glycerins (FGLyc) im Plasma, nach i.v. Glucagoninjektion bei stoffwechselgesunden, adipösen und diabetischen Kindern (links) und bei diabetischen Kindern in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit Insulin (rechts).

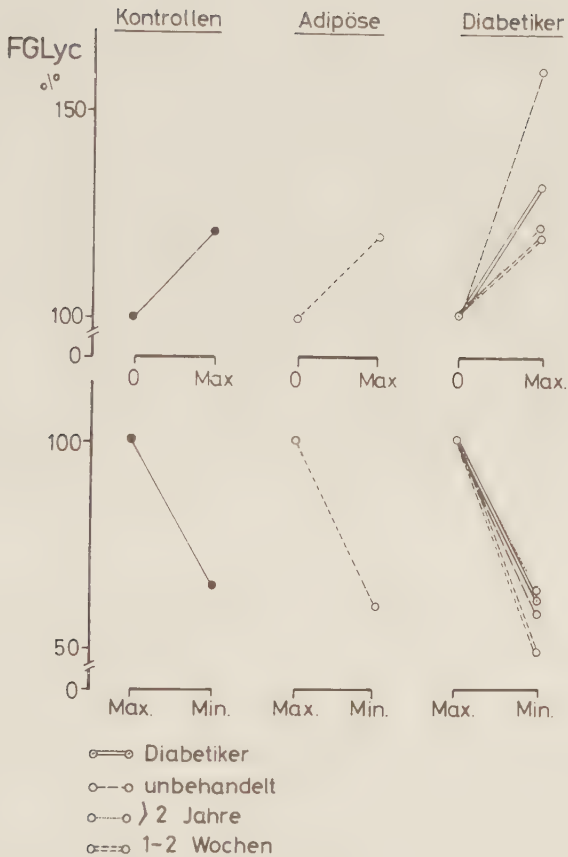


Abb.4: Konzentrationsanstieg (oben) und Konzentrationsabfall (unten) des freien Glycerins (FGLyc)im Plasma prozentual aufgetragen bei stoffwechsel - gesunden, adipösen und diabetischen Kindern. In der Gruppe der Diabetiker erfolgte eine Aufschlüsselung nach der Behandlungsdauer mit Insulin.

beträgt diese Differenz 35%, bei den Diabetikern und Adipösen 40%. Der Konzentrationsabfall ist also bei den drei Gruppen annähernd gleich groß. Die Aufschlüsselung der diabetischen Gruppe zeigt, daß hier die bereits seit kurzem behandelten Diabetiker den relativ stärksten Abfall (51%) aufweisen. Auch in dieser Gruppe wird nach 60 min die Ausgangskonzentration wieder erreicht. Nur bei drei diabetischen Kindern konnten in der 2. Stunde Glycerinkonzentrationen im Plasma gemessen werden. Entgegen den Beobachtungen bei stoffwechselgesunden und adipösen Kindern wurde hier ein Anstieg der Werte über die Ausgangskonzentrationen hinaus nicht beobachtet (Abb.5).

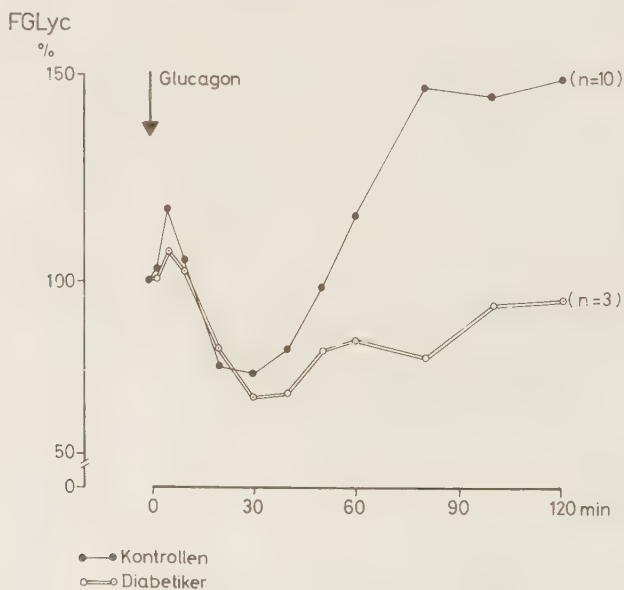


Abb.5: Verhalten des freien Glycerins (FGlyc) im Plasma bei stoffwechselgesunden und diabetischen Kindern im Verlauf von 2 Stunden nach i.v.Glucagoninjektion.

IV. DISKUSSION

1. Initialer Konzentrationsanstieg des freien Glycerins im Plasma.

Die deutliche kurzfristige Konzentrationserhöhung des freien Glycerins im Plasma, die bei den drei Kollektiven nach Glucagonbelastung beobachtet wurde, ist auch von anderen Autoren (7,67) beschrieben worden und wird auf die lipolytische Wirkung dieses Hormons zurückgeführt. WEINGES und Mitarb. (82) stellten in vitro eine signifikante Steigerung der Lipaseaktivität im Fettgewebe nach Glucagonzusatz zum Medium fest. Von einigen Untersuchern wurden Anstiege der FFS oder des FGlyc im Plasma nach Glucagoninjektion nicht beobachtet (48,43,44). Dieses Ergebnis könnte jedoch durch die kurze Dauer der Glycerinkonzentrationserhöhung - nach 5 min beginnt bereits der Abfall im Plasma - zu erklären sein.

LEFEBVRE und Mitarb.(46) beobachteten innerhalb der ersten 5 min nach i.v.Injektion von 1 mg Glucagon einen Anstieg der Katecholamine im Serum. Eine Summation des lipolytischen Glucagoneffektes und der lipolytischen Wirkung der Katecholamine ist deshalb bei unseren Probanden nicht auszuschließen, da die Katecholamine nicht bestimmt wurden. Daß es sich jedoch nicht allein um einen Effekt der Katecholamine handelt, kann aus den Untersuchungen von LÖFFLER und Mitarb. (49) geschlossen werden. Diese Untersucher hemmten die Adrenalinwirkung durch β -Sympathikolytika (und in geringerem Umfange auch durch α -Sympathikolytika) und zeigten, daß der Glucagoneffekt auf die Lipolyse dadurch nicht nennenswert vermindert wurde. Auch BITENSKY und Mitarb. (5) wiesen eine vom Katecholamineffekt unabhängige lipolytische Wirkung des Glucagon nach.

Der gleichsinnige Anstieg des FGlyc im Plasma bei den von uns untersuchten 3 Kollektiven scheint im Gegensatz zu stehen zu der Beobachtung von SPAHN und Mitarb.(67), welche bei 4 adipösen Kindern nach 3 min nur einen Abfall des FGlyc sahen. Tatsächlich beantworteten auch die Probanden unserer Untersuchungsreihen nicht alle den Glucagonreiz mit einem Anstieg des freien Glycerins. In der Kontrollgruppe haben 5 von 10, bei den Adipösen 7 von 10 und bei den Diabetikern 4 von 7 Kindern auf den Glucagonreiz mit einer Glycerinausschüttung reagiert, welche die Fehlerbreite der wiederholten Wiederbestimmung des gleichen Plasmas überschritt (Tab.2 bis 4). Daher könnten die unterschiedliche Beobachtung der genannten Autoren rein zufälligen Charakter haben.

FAULHABER und Mitarb. (22) haben festgestellt, daß adipöse Probanden über ein größeres Fettdepot, über vergrößerte Einzelfettzellen und über eine lebhaftere Lipolyse verfügen. Diese Tatsache ließe erwarten, daß die adipösen Probanden dieser Gruppe einen stärkeren FGlyc-anstieg im Plasma aufweisen als die stoffwechselgesunden Kinder. Dies ist aber nicht der Fall. Wenn der Effekt des Glucagons dosisabhängig ist - diese Frage wurde hier nicht untersucht -, dann könnte die relativ niedrige Glucagonmenge, bezogen auf das höhere Körpergewicht der Adipösen, vielleicht dafür verantwortlich sein. Der wesentlich stärkere Konzentrationsanstieg des FGlyc (60 %) bei den beiden unbehandelten Diabetikern bei gleicher Dosis - ausgehend von bereits stark erhöhten Nüchternkonzentrationen - könnte dagegen am ehesten als Ausdruck der vermehrten Lipolyse während der Ketoazidose verstanden werden. Nach der Kompensation der Stoffwechselentgleisung durch die Insulin-Therapie ist die Lipolyse nach Glucagon, gemessen am FGlyc des Plasmas, normal.

2. Konzentrationsabfall des freien Glycerins im Plasma.

In Übereinstimmung mit den von mehreren Autoren (7,67) erhobenen Befunden ließ sich auch bei den in dieser Studie untersuchten Probanden im Anschluß an den beschriebenen initialen Konzentrationsanstieg des FGlyc im Plasma ein stärkerer Konzentrationsabfall beobachten. Da Glucagon auch die Insulinsekretion stimuliert (3,17,38,42,60,76,78) und zwar unabhängig von dem gleichzeitigen, aber protrahierteren Blutzuckeranstieg (2,17), und da Insulin seinerseits eine antilipolytische Wirkung aufweist (21,31,35), stellt sich die Frage, inwieweit dieser Konzentrationsabfall des FGlyc insulinbedingt ist. Für den FFS-abfall unter den gleichen Versuchsbedingungen ist neben dem Insulinanstieg auch der Blutzuckeranstieg und eine von beiden bewirkte erhöhte Reveresterung im Fettgewebe als Ursache diskutiert worden (56,69). Diese Erklärung kommt für das FGlyc nicht in Betracht. GORIN und Mitarb. (28) beobachteten in vitro bei erhöhten Glukosekonzentrationen eine Hemmung der Abgabe der FFS ins Inkubationsmedium, während die Glycerinabgabe unbeeinflusst blieb. Auch PREISS und Mitarb. (55) stellten ein unterschiedliches Verhalten von FFS und FGlyc sogar bei physiologischen Glukosekonzentrationen fest: Die Abgabe der FFS wird durch Glukosezusatz gehemmt, die Glycerinproduktion dagegen sogar gefördert. Diese Befunde und die Tatsache, daß das freie Glycerin im Fettgewebe nicht reutilisierbar ist (65,83), lassen für den Konzentrationsabfall dieses Parameters im Plasma eine direkte lipolysehemmende, also antilipolytische Wirkung des Insulins fordern. In der Tat haben FAIN und Mitarb. (23) beobachtet, daß das Hormon sowohl in Gegenwart als auch in Abwesenheit von Glukose im Inkubationsmedium die Freisetzung von freiem Glycerin aus dem Fettgewebe herabsetzt. Dieser glukoseunabhängige lipolysehemmende Effekt des Insulins wurde von mehreren Autoren (18,27,36,57) beschrieben. Die Untersuchungen von MAHLER und Mitarb. (50) ergaben eine erhöhte Spontanlipolyse im Fettgewebe diabetischer Ratten, die in vitro durch Insulin

hemmbar war. Auch CARLSON und Mitarb.(13) wiesen im menschlichen diabetischen Fettgewebe eine erhöhte Abgabe von FFS und FGlyc nach. Diese Befunde deuten darauf hin, daß Insulin direkt am Fettgewebe im Sinne einer Lipolysehemmung angreift.

BUTCHER und Mitarb. (9) beobachteten nach Insulinzusatz einen Konzentrationsabfall des intracellulären cyclischen 3',5'-AMP in der Fettzelle während einer durch Katecholamine und Coffein induzierten Lipolyse. Dieses Nukleotid aber scheint, wie bereits erwähnt, ein intracellulärer Bote für andere, die Lipolyse steigernde Substanzen zu sein. Seine Verminderung muß also zum Abfall der Lipolyseprodukte im Medium führen. Für eine Hemmung der Adenylcyclaseaktivität sprechen die Ergebnisse von JUNGAS (37). Dagegen deuten die Untersuchungen von SENFT und Mitarb.(63) auf eine Stimulierung der Phosphodiesterase durch Insulin hin. Dieses Ferment katalysiert den Abbau des cyclischen 3',5'-AMP; eine Steigerung seiner Aktivität müßte demnach eine verminderte Konzentration des stoffwechselaktiven Nukleotids und die gleiche Endwirkung, nämlich eine verminderte Lipolyse, bedingen. Ob nun verminderte Bildung oder vermehrter Abbau, in jedem Falle scheint die intracelluläre Konzentrationsabnahme des cyclischen 3',5'-AMP zumindest eine wesentliche Grundlage der antilipolytischen Insulinwirkung zu sein. Im Gegensatz zu dieser Meinung diskutieren ZIERLER und Mitarb. (86) eine Erhöhung des Ruhemenbranpotentials durch Insulin als Ursache eines verminderten Ausstromes von FFS aus der Zelle.

Für die Interpretation der Tatsache, daß die insulinbedürftigen diabetischen Kinder einen gleich großen Konzentrationsabfall des FGlyc im Plasma wie die stoffwechselgesunden aufweisen, können evtl. die Untersuchungen von WEBER (77,78,80) und CHIUMELLO (14) einen Hinweis geben. Diese Autoren wiesen nach i.v.Glucagonapplikation einen kurzfristigen Anstieg des immunologisch reagierenden Insulins (IRI) im Plasma auch bei jugendlichen Diabetikern mit Maxima zwischen der 2. und 10.Minute nach. Dieser Anstieg

ist allerdings signifikant kleiner als bei den Stoffwechselgesunden. Bei 5 der 7 diabetischen Kinder der vorliegenden Untersuchungsreihe (soweit sie nicht durch längere Insulintherapie Insulin-Antikörper entwickelt hatten), wurde von WEBER der Plasmainsulinspiegel mitbestimmt. Alle 5 Kinder wiesen einen Anstieg der Insulinkonzentration mit Maxima zwischen der 1. und 5. Minute auf (s. Tab. 8, Anhang). In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß SAMOLS und Mitarb. (60) vermuten, daß Glucagon nicht nur die Ausschüttung, sondern auch die Insulinsynthese stimuliert.

Es ergibt sich die Frage, ob der bei den diabetischen Kindern signifikant geringere Insulinanstieg im Plasma für die den Ergebnissen bei Stoffwechselgesunden quantitativ vergleichbare antilipolytische Wirkung verantwortlich gemacht werden kann. CAHILL (11) gibt an, daß eine Insulinkonzentration von nur $0,1 \mu\text{U/ml}$ bereits einen hemmenden Einfluß auf die Triglyceridlipase ausübt. BURNS und Mitarb. (8) kamen in ihren Untersuchungen zu demselben Ergebnis. ZIERLER et al. (86) beschrieben bereits bei niedrigen Insulinkonzentrationen, die noch keinen Einfluß auf die Glukoseaufnahme der Unterarmgewebe haben, eine Hemmung der Freisetzung von FFS aus dem menschlichen Fettgewebe. Diese Aussage wird durch Untersuchungen von FAIN bestätigt, welche ergaben, daß die für den antilipolytischen Effekt benötigten Insulinkonzentrationen $1/10$ derjenigen betragen, die eine Beeinflussung des Glukosestoffwechsels hervorrufen (23). Dieser Autor schließt aus seinen Ergebnissen, daß das Fehlen einer Ketose bei leichtem Diabetes mellitus mit Hyperglykämie auf der Anwesenheit für die Lipolysehemmung noch ausreichender Insulinmengen im Plasma beruht, welche jedoch nicht mehr imstande sind, die Glukoseaufnahme zu stimulieren (24). Einige Autoren (85) vertreten die Ansicht, daß zwar der Glukosestoffwechsel beim Diabetiker Insulin gegenüber unempfindlich ist, nicht aber der Fettstoffwechsel. Diese Befunde lassen die Deutung zu, daß die

Glucagon-induzierte Insulinausschüttung der hier untersuchten diabetischen Kinder ausreicht, einen der gesunden Stoffwechsellaage vergleichbaren antilipolytischen Effekt zu erzielen.

Eine Abnahme der Glycerinkonzentrationen im Plasma könnte theoretisch auch durch eine erhöhte Eliminationsrate des freien Glycerins aus dem Blut verursacht sein. In diesem Falle müßte Insulin die Glycerinaufnahme durch die Leber fördern, bzw. die α -Glycerokinase stimulieren. ASHMORE und Mitarb. (1) haben die Glycerinaufnahme durch die Leber bei alloxandiabetischen Ratten gegenüber den Befunden bei stoffwechselgesunden Ratten unverändert gefunden. BERNHARD und Mitarb. (4) sahen keinen Unterschied im Einbau von Deuterium-markiertem Glycerin in Leberglykogen bei normalen und diabetischen Ratten. Während PELKONEN (54) in Untersuchungen beim Menschen eine verminderte Glycerineliminationsrate bei Diabetikern beobachtete, konnte durch andere Autoren kein Defekt in der Glycerinelimination der Diabetiker festgestellt werden. Diese Untersuchungen ließen im Gegenteil sogar eher auf einen vermehrten Glycerinausstrom aus dem Plasma des Diabetikers schließen (34,70). Eine Insulinbedingte Stimulierung der Glycerinelimination durch die Leber ist danach zwar nicht auszuschließen, scheint aber nicht wahrscheinlich zu sein. STRACK und Mitarb. (70) wiesen auf eine Beobachtung hin, nach der Insulin die Durchlässigkeit der Niere für Glycerin zu steigern scheint.

3. Sekundärer Wiederanstieg des freien Glycerins im Plasma.

Der sekundäre Wiederanstieg des FGlyc im Plasma von der 30. Minute an, der den Nüchternwert signifikant überschreitet, wurde auch von anderen Autoren (67) beobachtet. Da SAMOLS und Mitarb. (60) eine Halbwertszeit von 10 min für exogenes Glucagon errechnet haben, ist es nicht wahrscheinlich, daß dieser erneute Plasmaglycerinanstieg durch Glucagon verursacht wird. KUSCHKE und Mitarb. (41) wiesen 5 - 20

Minuten nach i.v.Glucagoninjektion einen Konzentrationsanstieg der lipolytisch wirksamen Katecholamine im Plasma nach. Da letztere in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurden, kann ihr Einfluß auf die Plasmakonzentrationen von FGlyc (und FFS) nur schwer abgeschätzt werden. Es liegt jedoch nahe, ihren Effekt eher in der ersten halben Stunde als während der zweiten Hälfte der ersten und in der 2.Stunde zu suchen. Eine weitere Erklärung könnte die Beobachtung bieten, daß Glucagon bei Kindern eine Wachstumshormonausschüttung bewirkt (79), dessen bekannte lipolytische Wirkung für den Glycerinanstieg verantwortlich sein könnte. Dazu würde auch die Beobachtung passen, daß die Wachstumshormonausschüttung nach Glucagoninjektion bei diabetischen Kindern vermindert ausfällt (79), und daß die drei in der vorliegenden Arbeit während der 2.Stunde untersuchten diabetischen Kinder keinen sekundären Plasmaglycerinanstieg aufweisen (Abb.5, s.Seite 12). Weitere Untersuchungen wären allerdings nötig, um die Bedeutung dieser Spekulation zu überprüfen. Bis heute kann die Frage, ob STH-Ausschüttung oder andere gegenregulatorische Mechanismen, etwa der Abfall der Insulin- oder Glukosekonzentrationen den sekundären Wiederanstieg des FGlyc im Plasma verursachen, nicht gültig beantwortet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 10 stoffwechselgesunden, 10 adipösen und 7 diabetischen Kindern wurden die Konzentrationen des freien Glycerins im Plasma nach intravenöser Injektion von 1 mg Glucagon bestimmt.

Nach der Hormonapplikation fand sich ein kurzfristiger Konzentrationsanstieg des freien Glycerins im Plasma mit einem Maximum nach 5 Minuten, gefolgt von einem weitaus stärkeren signifikanten Konzentrationsabfall mit einem Minimum bei 30 Minuten. Bis zur 120. Minute stiegen die Plasmaglycerinkonzentrationen signifikant über den Nüchternwert hinaus an. Die adipösen Kinder wiesen geringfügig, die diabetischen Kinder stark erhöhte Glycerinkonzentrationen im Plasma auf. Die drei Kollektive verhielten sich in ihrer Reaktion auf die Glucagonbelastung in Bezug auf den initialen Anstieg und den sekundären Abfall gleich.

Der initiale Anstieg des FGlycs im Plasma wird auf eine lipolytische Wirkung des Hormons, der folgende Konzentrationsabfall auf eine Glucagon-induzierte Insulinausschüttung und auf eine direkte Lipolyse-hemmende Insulinwirkung zurückgeführt. Für den sekundären Wiederanstieg werden gegenregulatorische Mechanismen diskutiert.

VI. A N H A N G

Nr.	Initialien	Kranken- blatt-Nr.	Alter J, Mo	Länge cm	Gewicht kg	Diagnose
1.	G.I.	68/2607	12,1	143	32,6	Zustd.n.: Tonsillektomie
2.	G.O.	68/1972	6,11	124	22,9	Zustd.n.: Hepatitis epidemica
3.	G.V.	68/1973	5,10	112	18,5	Zustd.n.: Hepatitis epidemica
4.	G.M.	68/1995	8,5	121,5	21,7	Zustd.n.: Pyelonephritis
5.	V.R.	68/1769	6,8	126	24,8	Zustd.n.: Hepatitis epidemica
6.	S.K.	68/1878	13,5	170	52,7	Zustd.n.: rheumat.Arthritis
7.	M.Th.	68/2127	11,0	142	31,7	Zustd.n.: Lymphadenitis
8.	Sch.F.	68/2642	4,11	108	18,2	Zustd.n.: Hepatitis z.B.
9.	B.E.	68/2765	7,6	122	25,2	Zustd.n.: Sinobronchitis, Adenotomie
10.	M.W.	69/481	11,9	146	34,7	Zustd.n.: Verdacht auf Diabetes mellitus, nicht bestätigt
11.	E.U.	68/2656	12,3	143	47,7	Adipositas
12.	P.B.	68/2551	13,8	166	88,0	Adipositas
13.	A.R.	68/2017	7,10	130	67,3	Adipositas
14.	S.A.	69/87	8,5	138	40,7	Adipositas
15.	B.B.	69/242	9,0	141	52,9	Adipositas
16.	M.R.	69/244	10,9	150	61,9	Adipositas
17.	H.A.	69/289	7,3	122	38,7	Adipositas
18.	Sch.M.	69/427	12,6	164	86,7	Adipositas
19.	G.Th.	68/2405	11,2	140	71,1	Adipositas
20.	S.B.	69/172	11,3	137,5	57,9	Adipositas
21.	Z.H.-J.	69/415	10,1	130	29,3	Diabetes mellitus
22.	H.Th.	68/1594	12,3	148	32,7	Diabetes mellitus
23.	G.G.	69/24	9,4	141	28,7	Diabetes mellitus
24.	K.R.	68/2445	4,5	110	18,6	Diabetes mellitus
25.	S.M.	68/1731	5,10	114	17,9	Diabetes mellitus
26.	K.M.	68/1682	4,11	116	19,3	Diabetes mellitus
27.	J.T.	68/1816	4,11	118	20,6	Diabetes mellitus

Tab. 1: Individuelle Daten von 27 Kindern, die intra-venöse Glucoseinjektionen erhalten haben.

Konzentration des freien Glycerins im Plasma in mg/100 ml

Nr.	Initialen	-20	0	2	5	10	20	30	40	50	60	80	100 nach Glucagon	120 min
1.	G.I.	1,0	0,44	0,44	0,50	0,42	0,28	0,31	0,29	0,27	0,56	0,87	0,98	0,65
2.	G.O.	0,81	0,70	0,69	0,68	0,63	0,49	0,50	0,50	0,53	0,61	0,96	1,33	1,32
3.	G.V.	0,53	0,54	0,56	0,62	0,54	0,42	0,44	0,50	0,51	0,62	0,93	0,83	0,83
4.	G.M.	0,33	0,31	0,46	0,40	0,40	0,31	0,33	0,34	0,94	1,25	1,37	0,48	0,65
5.	V.R.	1,12	1,08	1,04	0,86	0,86	0,54	0,34	0,60	0,42	0,74	0,98	1,34	1,50
6.	S.K.	0,35	0,37	0,39	0,53	0,48	0,31	0,26	0,36	0,46	0,53	0,66	0,63	0,59
7.	M.Th.	0,64	0,60	0,57	0,66	0,46	0,34	0,25	0,24	0,21	0,24	0,46	0,62	0,73
8.	Sch.F.	0,83	0,55	0,60	0,89	0,63	0,49	0,43	0,44	0,38	0,36	0,52	1,03	0,83
9.	B.E.	0,91	0,56	0,43	0,61	0,59	0,37	0,38	0,34	0,39	0,37	0,53	0,69	0,90
10.	M.W.	0,50	0,37	0,40	0,59	0,52	0,35	0,42	0,45	0,40	0,27	0,27	0,36	0,48
Mittelwerte $\bar{x}$		0,70	0,54	0,56	0,63	0,55	0,39	0,37	0,41	0,45	0,56	0,76	0,83	0,85
Einfache Standard- abweichung S_x		0,28	0,22	0,20	0,17	0,14	0,09	0,08	0,10	0,20	0,28	0,32	0,34	0,32
Prozentuale Ab- weichungen bezo- gen auf den O Wert in %		-	100	104	121	106	75	73	80	98	119	156	153	157

Tab.2: Individuelle Glycerinkonzentrationen im Plasma stoffwechsel-
gesunder Kinder vor und nach Glucagoninjektion.

Freies Glycerin im Plasma, mg/100 ml

Nr.	Initialen	-20	0	2	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120 min
11.	E.U.	0,75	0,62	0,66	0,72	0,71	0,57	0,36	0,36	0,34	0,37	0,36	0,73	0,81
12.	P.B.	1,50	0,56	0,66	0,75	0,69	0,52	0,42	0,41	0,45	0,54	1,39	1,25	1,43
13.	A.R.	1,20	0,88	0,76	1,00	0,92	0,79	0,56	0,62	0,86	1,15	1,92	0,85	1,03
14.	S.A.	0,83	0,50	0,57	0,73	0,62	0,44	0,33	0,14	0,15	0,45	1,02	1,08	-
15.	B.B.	0,74	0,99	0,98	0,84	0,71	0,64	0,53	0,69	0,71	0,95	1,52	1,40	1,63
16.	M.R.	0,96	0,59	0,84	0,86	0,79	0,52	0,53	0,51	0,60	0,82	1,55	1,29	1,24
17.	H.A.	0,72	0,57	0,63	0,75	0,68	0,50	-	0,48	0,53	0,55	1,17	1,22	1,11
18.	Sch.M.	0,68	0,60	0,75	0,81	0,69	0,53	0,39	0,34	0,33	0,38	0,92	1,15	0,95
19.	G.Th.	0,90	0,76	0,80	0,70	0,61	0,54	0,49	0,47	0,40	0,37	0,79	0,99	1,12
20.	S.B.	0,95	0,83	-	0,85	0,80	0,70	0,70	0,79	0,74	0,87	1,07	1,07	1,03
Mittelwerte $\bar{x}$		0,92	0,69	0,74	0,80	0,72	0,58	0,48	0,48	0,51	0,65	1,17	1,10	1,16
Einfache Standardabweichung $\pm Sx$		0,25	0,16	0,12	0,09	0,07	0,09	0,11	0,19	0,22	0,28	0,45	0,21	0,24
Unterschiedssignifikanz $p <$		n.s.	n.s.	0,05	0,02	0,005	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	0,05	0,05
Prozentuale Abweichungen bezogen auf den O Wert in %		-	100	112	120	107	85	69	68	73	93	174	168	168

Tab.3: Individuelle Konzentrationen des freien Glycerins im Plasma bei 10 adipösen Kindern vor und nach Glucagonbelastung.
(p gibt die Signifikanz des Unterschiedes zu den Glycerinkonzentrationen der stoffwechselgesunden Kinder an. n.s.=nicht signifikant)

Freies Glycerin im Plasma, mg/100 ml

Nr. Initialen	-20	0	2	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120 min
21. Z.H.-J.	0,91	1,02	1,15	1,34	1,33	0,83	0,58	0,73	0,99	0,70	0,62	0,76	0,82
22. H.Th.	0,93	0,90	1,02	1,01	0,93	0,83	0,84	0,76	0,76	0,87	0,83	1,00	1,18
23. G.G.	0,69	1,20	0,92	0,97	0,91	0,80	0,60	0,55	0,73	1,02	0,87	1,12	0,85
24. K.R.	1,27	0,75	0,96	1,40	1,22	0,83	0,99	0,96	1,21	1,55	-	-	-
25. S.M.	-	0,89	0,75	0,82	0,66	0,63	0,65	0,86	0,87	0,95	-	-	-
26. K.M.	-	0,81	1,02	1,53	1,02	0,50	0,38	0,64	0,76	0,87	-	-	-
27. J.R.	-	2,43	2,74	3,26	3,55	2,01	2,22	2,64	2,36	2,12	-	-	-
Mittelwert $\bar{x}$	0,95	1,16	1,22	1,48	1,37	0,92	0,89	1,02	1,10	1,15	0,81	0,96	0,95
Einfache Standardabweichung $\pm$	0,24	0,67	0,68	0,82	0,99	0,50	0,62	0,73	0,58	0,51	0,16	0,17	0,20
Unterschieds-signifikanz $p <$	n.s.	0,02	0,01	0,01	0,02	0,005	0,02	0,02	0,005	0,01	n.s.	n.s.	n.s.
Prozentuale Abweichungen bezogen auf den Wert in %	-	100	108	132	117	81	78	88	99	108	78	93	94

Tab.4: Individuelle Glycerinkonzentrationen im Plasma diabetischer Kinder vor und nach Glucagonbelastung.

(p gibt die Signifikanz des Unterschiedes zu den Glycerinkonzentrationen der stoffwechselgesunden Kinder an. n.s.=nicht signifikant)

Blutzucker, mg/100 ml

Nr.	Initialen	-20	0	2	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120 min
1.	G.I.	96	87	92	102	115	130	118	101	86	81	65	83	91
2.	G.O.	68	69	78	89	91	102	84	71	62	54	60	63	52
3.	G.V.	64	69	73	78	96	90	70	59	59	61	75	66	71
4.	G.M.	55	48	53	50	68	61	64	74	45	38	46	37	42
5.	V.R.	70	70	67	72	74	81	82	65	60	55	56	53	52
6.	S.K.	71	65	66	83	98	107	111	89	82	55	49	50	60
7.	M.Th.	93	87	96	105	120	126	125	106	98	81	73	70	67
8.	Sch.F.	77	77	87	100	119	134	130	98	72	58	57	65	69
9.	B.E.	79	77	86	92	110	153	132	100	74	67	55	68	69
10.	M.W.	87	87	92	108	116	127	141	122	111	97	83	76	-
Mittelwert $\bar{x}$		76	74	79	88	101	111	105	88	75	65	62	63	64
Einfache Standardabweichung S_x		13	11	14	18	18	28	28	20	32	17	12	14	13

Tab.5: Individuelle Blutzuckerkonzentrationen vor und nach Glucagon-injektion bei 10 stoffwechselgesunden Kindern.

Nr.	Initialen	-20	0	2	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120 min
11.	E.U.	94	97	106	112	119	144	157	146	126	122	91	77	74
12.	P.B.	62	68	92	99	116	108	87	66	65	64	66	65	57
13.	A.R.	78	81	87	82	93	123	121	111	106	97	78	74	74
14.	S.A.	70	69	77	87	103	120	117	102	82	67	62	58	-
15.	B.B.	79	76	87	99	117	128	140	109	87	78	65	66	73
16.	M.R.	113	105	118	129	144	161	156	145	127	112	91	86	85
17.	H.A.	81	78	86	91	108	122	118	100	83	75	61	61	58
18.	Sch.M.	62	61	64	75	89	109	99	82	72	61	58	58	58
19.	G.Th.	54	63	67	77	84	106	104	88	59	57	51	54	63
20.	S.B.	74	77	-	86	118	120	113	94	84	77	67	69	74
Mittelwert $\bar{x}$		77	78	87	94	110	124	121	104	89	81	69	67	68
Einfache Standardabweichung S_x		16	13	18	16	16	17	24	26	24	22	14	9	11
Unterschieds-signifikanz p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.6: Individuelle Blutzuckerkonzentrationen vor und nach Glucagon-injektion bei 10 adipösen Kindern.
(p gibt die Signifikanz der Unterschiede zu den Blutzuckerwerten der stoffwechselgesunden Kinder an. n.s.= nicht signifikant)

Blutzucker, mg/100 ml

Nr.	Initialen	-20	0	2	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120 min
21.	Z.H.-J.	211	210	213	210	209	210	209	208	208	204	204	202	201
22.	H.Th.	-	72	69	77	88	96	118	122	120	105	102	107	97
23.	G.G.	247	207	231	230	260	276	274	271	253	256	242	227	208
24.	K.R.	236	220	226	242	312	367	354	343	308	280	-	-	-
25.	S.M.	-	182	156	170	182	238	241	252	270	234	-	-	-
26.	K.M.	-	73	84	95	113	147	161	159	147	129	-	-	-
27.	J.T.	-	105	115	103	123	100	124	124	119	115	-	-	-
Mittelwert $\bar{x}$		231	153	156	161	184	205	212	211	204	189	183	177	169
Einfache Standardabweichung														
Sx	21	66	69	69	69	82	99	85	83	76	72	72	67	61
Unterschieds-signifikanz	p<0,001	0,001	0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Tab.7: Individuelle Blutzuckerkonzentrationen vor und nach Glucagon-injektion bei 7 diabetischen Kindern.

Nr. Initialen	Insulin, μ E/ml						nach Glucagon				
	-20	0	1	2	5	10	20	30	40	50	60 min
23. G.G.	< 10	< 10	-	22	20	10	< 10	< 10	< 10	10	< 10
24. K.R.	28	38	140	27	17	14	37	28	52	48	50
25. S.M.	-	22	-	62	54	42	28	12	38	16	20
26. K.M.	-	10	-	32	44	18	10	12	10	10	16
27. J.T.	-	30	-	128	20	18	12	16	< 10	12	10
Summe	28	100	140	271	155	102	87	68	100	96	96
Mittelwert $\bar{x}$		20		54	31	20	17	14	20	19	19

Tab. 8: Individuelle Insulinwerte vor und nach Glucagonbelastung
bei 5 diabetischen Kindern
(< 10 = 0)

(Bestimmungen: Dr. B. WEBER)

VII. SCHRIFTTUM

1. ASHMORE, J., A.E. RENOLD, F.B. NESBETT, A.B. HASTINGS
Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. V. Glycerol metabolism in relation to other substrates in normal and diabetic tissue.
J. Biol. Chem. 215, 153, 1955
2. BENEDETTI, A., F.O. KOLB
Metabolic effects of glucagon and epinephrine in four adults with type I glucagon storage disease.
26th Ann. Meet. Am. Diab. Ass., Chicago, June 1966
3. BENEDETTI, A., R.G. SIMPSON, G.M. GRODSKY, P.H. FORSHAM
Exaggerated insulin response to glucagon in simple obesity.
Diabetes 16, 666, 1967
4. BERNHARD, K., H. WAGNER
Über die Umwandlung von Glycerin in Glykogen bei normalen und Alloxan-diabetischen Ratten.
Helv. Chim. Acta 35, 330, 1952
5. BITENSKY, M.W., V. RUSSELL, W. ROBERTSON
Evidence for separate epinephrine and glucagon responsive adenylycyclase systems in rat liver.
Biochem. Biophys. Research Communications 31, 5, 1968
6. BORCHGREVINK, C.F., R.J. HAVEL
Transport of glycerol in human blood.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 113, 946, 1963
7. BRECH, W.J., E.S. GORDON
Die physiologische Rolle des Fettgewebes.
Klin. Wschr. 45, 18, 1967

8. BURNS, T.W., P. LANGLEY
Observations on lipolysis with isolated adipose tissue cells.
J. Lab. Clin. Med. 72, 813, 1968
9. BUTCHER, R.W., J.G.T. SNEYD, C.R. PARK, E.W. SUTHERLAND
Effect of insulin on adenosine 3',5' - monophosphate with rat epididymal fat pad.
J. Biol. Chem. 241, 1652, 1966
10. CAHILL, F.G. jr., S. ZOTTU, A.S. EARLE
In vivo effects of glucagon on hepatic glycogen, phosphorylase and glucose-6-phosphatase.
Endocrinology 60, 265, 1957
11. CAHILL, F.G.
Vortrag an der Universität von Wisconsin, Madison, USA.
Zitat nach Gordon und Brech
12. CARLSON, L.A., L. ORÖ
Studies on the relationship between the concentration of plasma free fatty acids and glycerol in vivo.
Metabolism 12, No. 2, 132, 1963
13. CARLSON, L.A., J. ÖSTMAN
In vitro studies of the glucose uptake and fatty acids metabolism of human adipose tissue in diabetes mellitus
Acta Med. Scand. 174, 215, 1963
14. CHIUMELLO, G., M.J. DEL GUERCIO, G. BIDONE
Effects of glucagon and tolbutamide on plasma insulin levels in children with ketoacidosis.
Diabetes 17, 133, 1968
15. CLARK, B., G. HÜBSCHER
Glycerokinase in mucosa of the small intestine of the cat.
Nature 195, 599, 1962

16. COSTA, E., G. GALANSINO, P. P. FOA
Glycogen stores in glucagon - treated rats.
I. Time factors.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 91, 308, 1956
17. CROCKFORD, P. M., D. PORTE, F. C. WOOD, R. H. WILLIAMS
Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose
and free fatty acids in man.
Metabolism 15, No. 2, 114, 1966
18. CSORBA, T. R., J. MATSUDA, N. KALANT
Effects in insulin and diabetes on flux rates of
plasma glucose and free fatty acids.
Metabolism 15, 262, 1966
19. EZDINLI, Ediz Z., J. E. SOKAL
Comparison of glucagon and epinephrine effects
in the dog.
Endocrinology 78, 47, 1966
20. EGGSTEIN, M., F. H. KREUTZ
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum
und Gewebe. I. Prinzip, Durchführung und Besprechung
der Methode.
Klin. Wschr. 44, 262, 1966
21. ESTES, E. H. jr., M. D. BOGDONOFF, S. J. FRIEDBERG, W. R.
HARLAN jr., D. L. TROUT
The effect of insulin on non-esterified fatty
acid release from human leg.
J. Clin. Invest. 38, 2131, 1959
22. FAULHABER, J. - D., E. N. PETRUZZI, H. EBEL, H. DITSCHUNEIT
In vitro Untersuchungen über den Fettstoffwechsel
isolierter menschlicher Fettzellen in Abhängigkeit
von der Zellgröße.
Horm. Metab. Res., Vol. 1, No. 2, 1969

23. FAIN, J.N., V.P.KOVACEV, R.O.SCOO
Antilipolytic effect of insulin in isolated fat cells of the rat.
Endocrinology 78, 773, 1966
24. FAIN, J.N., R.SAPERSTEIN
The involvement of RNA synthesis and cyclic AMP in the activation of fat cell lipolysis by growth hormone and glucocorticoids.
Adipose tissue. Regulation and metabolic functions.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970
Academic press New York - London
25. FRÖHLICH, G., O.WIELAND
Dissociation of the gluconeogenic and ketogenic action of glucagon in the perfused rat liver.
Hoppe-Seylers Z.Physiol.Chem. 351, 290, 1970
26. FROESCH, E.R., P.BALLY, U.GUHL, E.RAMSEIER, A.LABHARDT
Die Wirkung des Glucagon auf das Fettgewebe.
Schweiz.Med.Wschr. 47, 1329, 1960
27. FROESCH, E.R., H.BÜRGI, P.BALLY, A.LABHARDT
Insulin inhibition of spontaneous adipose tissue lipolysis and effects upon fructose and glucose metabolism.
Mol.Pharmacol. 1, 280, 1965
28. GORIN, E., E.SHAFRIR
Turnover of adipose tissue triglycerides measured by the rates of synthesis and release of triglyceride-glycerol.
Biochem.Biophys.Acta (Amst) 70, 109, 1963
29. HAESSLER, H.A., K.J.ISSELBACHER
The metabolism of glycerol by intestinal mucosa.
Biochem.Biophys.Acta 73, 427, 1963

30. HAGEN, J.H.
Effect of glucagon on the metabolism of adipose tissue.
J.Biol.Chem. 236, 1023, 1961
31. HAGEN, J.H., J.A.MOORHOUSE, J.STEINBERG
Effect of insulin on plasma glycerol in man.
Metabolism 12, 346, 1963
32. HEIMENDINGER, J.
Neue Standardmasse für Kinder.
Helv.Paediat.Acta 13, 471, 1958
33. HOFFMAN, W.S.
A rapid photoelectric method for the determination
of glucose in blood and urine.
J.Biol.Chem. 120, 51, 1937
34. HOLST, E.J.
Glycerol oxidation in the animal organism.
Acta Physiol.Scand. 7, 69, 1944
35. JUNGAS, R.L., E.G.BALL
An antilipolytic action of insulin on adipose
tissue.
Fed.Proc. 21, 202, 1962
36. JUNGAS, R.L., E.G.BALL
Studies on the metabolism of adipose tissue.
XVII. In vitro effects of insulin upon the metabo-
lism of the carbohydrate and triglyceride stores
of adipose tissue from fasted-refed rats.
Biochemistry 3, 1696, 1964
37. JUNGAS, R.L.
Role of cyclic 3',5'-AMP in the response of adipose
tissue.
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash) 56, 757, 1966

38. KARAM, J.H., S.G. GRASSO, L.C. WEGIENKA, G.M. GRODSKY, P.H. FORSHAM
Effect of selected hexoses, of epinephrine and of glucagon on insulin secretion in man.
Diabetes 15, 571, 1966
39. KERPEL, S., E. SHAPIRO
Relation of glucose metabolism to fatty acid esterification and lipolysis in adipose tissue.
Bull. Res. Counc. Israel 11 A, 92, 1963
40. KOSCHINSKI, T., F.A. GRIES, L. HERBERG
Glycerolkinase activity in isolated fat cells of B6B mice.
Horm. Metab. Res. 2, 185, 1970
41. KUSCHKE, H.J., H. KLUSMANN, B. SCHÖLKENS
Untersuchungen über die Wirkung von Glucagon auf das sympathoadrenale System des Menschen.
Klin. Wschr. 44, 1297, 1966
42. LANGS, H.M., D. FRIEDBERG
Stimulation of insulin secretion by glucagon.
Clin. Res. 13, 548, 1965
43. LAURELL, S., B. CHRISTENSSON
Effect of a single dose of some hormones on plasma unesterified fatty acid (UFA) .
Acta Physiol. Scand. 44, 248, 1958
44. LEFEBVRE, P.
Glucagon et taux sanguin des acides gras non estérifiés chez l'homme.
Ann. Endocr. (Paris) 26, 602, 1965
45. LEFEBVRE, P.
The physiological effect of glucagon on fat-mobilisation.
Diabetologia 2, 130, 1966

46. LEFEBVRE, P., A.M. CESSON-FOSSION, A.S. LUYCKX,
J.L. LECOMTE, H.S. van CAUWENBERGE
Interrelationships glucagon - adrenergic system
in experimental and clinical conditions.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 172, 393, 1968
47. LEFEBVRE, P., A.S. LUYCKX
Effect of insulin on glucagon enhanced lipolysis in
vitro.
Diabetologia 5, 195, 1969
48. LIPSETT, M.B., H.R. ENGEL, D.M. BERGENSTAL
Effects of glucagon on plasma unesterified fatty
acids and in nitrogen metabolism.
J. Lab. Clin. Med. 56, 342, 1960
49. LÖFFLER, G., K.F. WEINGES, H. KETTL
Mechanismen lipolytischer Vorgänge im Fettgewebe.
I. Vergleichende Untersuchungen über die hormonelle
Beeinflussung der Lipase und Phosphorylase in vitro.
Klin. Wschr. 44, 1085, 1966
50. MAHLER, R., W.S. STAFFORD, M.E. TARRANT, J. ASHMORE
The effect of insulin on lipolysis.
Diabetes 13, 297, 1964
51. MENAHAN, L.A., O. WIELAND
The role of endogenous lipid in gluconeogenesis
and ketogenesis of perfused rat liver.
Europ. J. Biochem. 9, 182, 1969
52. MILLER, L.L.
Glucagon: a protein catabolic hormon in the
isolated perfused rat liver.
Nature 185, 248, 1960
53. MURTAGH, J.G., P.F. BINNION, S. LAB, K.J. HUTCHINSON,
E. FLETCHER
Haemodynamic effects of glucagon.
Brit. Heart Journal 32, 307, 1970

54. PELKONEN, R., E.A. NIKKILÄ, M. KEKKI
Metabolism of glycerol in diabetes mellitus.
Diabetologia 3, 1, 1967
55. PREISS, H., G. THAMER, F.A. GRIES, H.-G. SOLBACH, K. JAHNKE
Der Einfluß von Noradrenalin auf die Lipidmobili-
sation aus subcutanem menschlichen Fettgewebe in vitro
bei normgewichtigen und adipösen Personen.
60. Kongreß für innere Medizin, LXXIV, 950, 1954
56. RABEN, M.S., C.H. HOLLENBERG
Effect of glucose and insulin on the esterification
of fatty acids by isolated adipose tissue.
J. Clin. Invest. 39, 435, 1960
57. RENOLD, A.E., O.B. CROFFORD, W. STAUFFACHER, B. JEANRENAUD
Hormonal control of adipose tissue metabolism with
special reference to the effects of insulin.
Diabetologia 1, 4, 1965
58. RIZACK, M.A.
Activation of an epinephrine-sensitive lipolytic
activity from adipose tissue by adenosine 3',5'-phosphate.
J. Biol. Chem. 239, 392, 1964
59. SALTER, J.M., J.W.F. DAVIDSON, C.H. BEST
The pathologic effects of large amounts of glucagon.
Diabetes 6, 248, 1957
60. SAMOLS, E., G. MARRI, V. MARKS
Interrelationship of glucagon, insulin and glucose.
The insulinogenic effect of glucagon.
Diabetes 15, 855, 1966
61. SCHIMASSEK, H., H.J. MITZKAT
Über eine spezifische Wirkung des Glucagon auf
die Embden-Meyerhof-Kette in der Leber.
Biochem. Z. 337, 510, 1963

62. SCHWARZ, K., K.F. WEINGES
Das Verhalten des Glycerins und der nicht veresterten
Fettsäuren im Serum nach Insulin und Glukagon beim
Menschen.
4^e Congrès de la Fédération International du Diabète
Genève 1, 148, 1961
63. SENFT, G., G. SCHULTZ, K. MUNSKE, M. HOFFMAN
Influence of insulin on cyclic 3',5'-AMP-phosphor-
diesterase activity in liver, skeletal muscle,
adipose tissue and kidney.
Diabetologia 4, 322, 1968
64. SHAFRIR, E., E. GORIN
Release of glycerol in conditions of fat mobiliza-
tion and deposition.
Metabolism, Vol.12, No.7, 1963
65. SHAPIRO, B., J. CHOWERS, G. ROSE
Fatty acid uptake and esterification in adipose
tissue.
Biochem. Biophys. Acta 23, 115, 1957
66. SHIMA, K.
Effect of glucagon on serum free fatty acid (FFA)
in dogs.
Proc. XXXXI Ann. Meet. Japan. Endocr. Soc. Kyoto,
Japan, April 5-7, Abstr. 194, 120, 1968
67. SPAHN, U., A. JABLONSKA-ULBRYCH
Zum Verhalten von freien Fettsäuren und Glycerin
im Serum unter dem Einfluß von Glucagon im Kindes-
alter.
Z. Kinderheilk. 106, 213, 1969
68. STEINBERG, D., E. SHAFRIR, M. VAUGHAN
Direct effect of glucagon on release of unesterified
fatty acids (UFA) from adipose tissue.
Clin. Res. 7, 250, 1959

69. STEINBERG,D., M.VAUGHAN, S.MARGOLIS
Control of fatty acid release from adipose tissue
through control of the rate of triglyceride
synthesis.
J.Biol.Chem. 235, PC 38, 1960
70. STRACK,E., H.THEILE, H.REINHOLD
Über den Umsatz von Glycerin beim alloxandiabetischen
Kaninchen.
Z.Ges.Exp.Med. 134, 407, 1961
71. STRAND,O., M.VAUGHAN, D.STEINBERG
Rat adipose tissue lipase: hormon-sensitive lipase
activity against triglycerides, compared with acti-
vity against lower glycerides.
J.Lipid.Res. 5, 554, 1964
72. TURNER,D.S., N.MacIntyre
Stimulation by glucagon of insulin release from
rabbit pancreas in vitro.
Lancet I, 351, 1966
73. VAUGHAN,M.
The metabolism of adipose tissue in vitro.
J.Lipid.Res. 2, 293, 1961
74. VAUGHAN,M., J.E.BERGER, D.STEINBERG
Hormon sensitive lipase and monoglyceridlipase
activities in adipose tissue.
J.Biol.Chem. 239, 401, 1964
75. VAUGHAN,M., D.STEINBERG
Glyceride biosynthesis, glyceride breakdown and
glycogen breakdown in adipose tissue: mechanism
and regulations.
In: Handbook of physiology (ed.A.E.Renold and
G.F.Cahill sect.5.p 239)
Baltimore: Wavely Press, Inc 1965
76. Veccio,D., A.LUYCKX, G.R.ZAHND, A.E.RENOLD
Insulin release induced by glucagon in organ cultures
of fetal rat pancreas.
Metabolism 15, 577, 1966

77. WEBER,B., H.HELGE, G.SIHOMBING

Plasmakonzentrationen von Insulin und freien Fettsäuren bei juvenilen Diabetikern nach Belastung mit Tolbutamid und Glukagon.

Arch.Kinderheilk.,Band 177, Heft 2, 1968

78. WEBER,B., H.-J.QUABBE, H.HELGE

Glucagoninduzierte Insulinsekretion bei Adipösen und juvenilen Diabetikern.

14.Symp.Dtsch.Ges.Endokrinol. Heidelberg, 7.-9.3. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 272, 1968

79. WEBER,B., H.HELGE, H.-J.QUABBE

Glucagon-induced growth hormone release in children.

Acta Endocrinologica 65, 323, 1970

80. WEBER,B.

Plasmainsulin bei Kindern.

Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde 65, 1971

81. WEINGES,K.F.

Der Einfluß von Glukagon und Insulin auf den Stoffwechsel der nicht veresterten Fettsäuren am isolierten Fettgewebe der Ratte in vitro.

Klin.Wschr. 39, 238, 1961

82. WEINGES,K.F., G.LÖFFLER

Glucagon-empfindliche lipolytische Aktivität im Fettgewebe.

Klin.Wschr. 43, 3, 175, 1965

83. WIELAND,O., M.SUYTER

Glycerokinase: Isolierung und Eigenschaften des Enzyms.

Biochem.Ztschr. 329, 320, 1957

84. WINKLER, B., J. RATHGEB, R. STEELE, N. ALTSZULER
Conversion of glycerol to glucose in the normal
dog.
Amer. J. Physiol. 219, 497, 1970
85. YALOW, R. S., S. M. GLICK, J. ROTH, S. A. BERSON
Plasma insulin and growth hormone levels in obesity
and diabetes.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 131, 357, 1965
86. ZIERLER, K. L., D. RABINOWITZ
Effect of very small concentrations of insulin on
forearm metabolism. Persistence on its action on
potassium and free fatty acids without its effects
on glucose.
J. Clin. Invest. 43, 950, 1964

Herrn Prof.Dr.med.H. H e l g e danke ich für die Überlassung des Themas und die Einführung in die Methodik.

Nachdem Herr Prof.Dr.Helge die Freie Universität Berlin verlassen hatte, übernahm Herr Priv.Do. Dr.med.B. W e b e r die weitere Beratung bei dieser Arbeit. Für die Hilfe, die ich von ihm erhalten habe, möchte ich mich bei ihm bedanken.

Lebenslauf

Am 8.10.1944 wurde ich in Würzburg als Tochter des Österreichers Dr.jur.Emil Wohlgemuth und seiner deutschen Ehefrau Dr.med.Karoline Wohlgemuth, Fachärztin für Chirurgie, geboren. In Berlin absolvierte ich die Grund- und Oberschule und legte am 3.3.1963 die Reifeprüfung an der Franziskus-Schule ab. Ich studierte ab Herbst 1963 an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Dort bestand ich im Oktober 1964 das Vorphysikum und im Herbst 1966 das Physikum. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich in Wien und Kiel, kehrte dann an die Freie Universität Berlin zurück und legte dort im März 1970 das Staatsexamen ab. Als Medizinalassistentin habe ich 4 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Husum (Schleswig-Holstein), 3 Monate in der Städtischen Frauenklinik am Mariendorfer Weg in Berlin und 5 Monate in der Inneren Abteilung des Klinikums Westend gearbeitet. Mit der vorliegenden Arbeit beschäftige ich mich seit dem Sommer 1968. Zur Zeit bin ich in der Kinderklinik Wedding tätig.

